

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



57.7.21

⑤Int. Cl.³
A 61 K 45/02
// C 07 G 7/00
C 12 P 21/00

識別記号

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 公表特許公報 (A)

⑪ 特許出願公表

昭57—501236

⑫公表 昭和57年(1982)7月15日

部門(区分) 3(2)
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑬異種インターフェロン分離物の生物学的活性成分の投与

⑭特 願 昭56—502921
⑮出 願 昭56(1981)8月18日
⑯翻訳文提出日 昭57(1982)4月22日
⑰国際出願 PCT/US81/01103
⑱国際公開番号 WO 82/00588
⑲国際公開日 昭57(1982)3月4日
優先権主張 ⑩1980年8月22日⑬米国(US)
⑪180464
⑭発明者 カミンス・ジョセフ・エム・ジュニア

厅内整理番号
7432—4C
6956—4H
7235—4B

⑭出願人 アメリカ合衆国79109テキサス・アメリカ・ウェスト45ス・ストリート4101
ユニヴァーシティ・オブ・イリノイ・フ
アウンデイション
アメリカ合衆国61801イリノイ・アーベ
イナ・イリニ・ユニオン224
弁理士 角田嘉宏
⑭代理人 C H(広域特許), D E(広域特許), F R
(広域特許), G B(広域特許), J P, N L
(広域特許)

22

請求の範囲

- 異種哺乳動物細胞から分離されたインターフェロン酵素蛋白の生物学的活性を有する画分を哺乳動物に投与する方法において、前記インターフェロンを消化液内で処理して、非種特異性の生物学的活性を有する画分から通常混在するポリペプチドまたは炭水化物を実質的に除去し、このように処理されたインターフェロンの生物学的活性を有する画分を被処置動物の循環系に投与することからなる方法。
- 請求の範囲第1項に記載の方法において、前記の処理と投与が、被処置動物の栄養管中に前記インターフェロンを導入することからなる方法。
- 請求の範囲第1項の方法において、前記の処理がインピトロで行われ、処理されたインターフェロンが前記投与に先立つて前記消化液から回収される方法。
- 請求の範囲第3項の方法において、前記投与が前記のごとく処理、回収されたインターフェロンの非経口投与である方法。
- 請求の範囲第1項の方法において、異種動物由来の細胞から分離された前記インターフェロンをヒト、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギまたはブタの細胞から分離されたものである方法。
- 請求の範囲第1項の方法において、投与を受ける哺乳動物がヒト、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギまたはブタ

23

である方法。

- 請求の範囲第1項の方法において、異種動物由来の細胞から分離された前記インターフェロンがウシ由来の細胞であり、投与を受ける動物がヒトまたはネコであることからなる方法。
- 請求の範囲第7項の方法において、前記インターフェロンが雌雄芽細胞インターフェロンである方法。
- ウイルスおよび腫瘍病性病原に対する哺乳動物の免疫応答能力を高めることが必要なばあいに哺乳動物の循環系に外因性インターフェロン酵素蛋白を投与して前記免疫応答能力を高める方法において、投与を受けるべき哺乳動物の栄養管に対し、異種哺乳動物由来の細胞から単離されたインターフェロンの有効量を投与することにより、被投与哺乳動物の消化管内の消化環境に曝露し、前記インターフェロンの非種特異性抗ウイルスないし抗腫瘍性画分を消化管組織から吸収せしめることにより被投与哺乳動物の循環系に移行せしめる方法。
- 請求の範囲第9項の改良方法において、栄養管に投与されるインターフェロンの量が体重每当り約1.0ないし約1.000単位であり、医学的に許容しうる稀釈剤、賦形剤ないし担体と共に投与される剤型で用いられる方法。
- 請求の範囲第9項の改良において、異種動物の由来

の細胞から分離された前記インターフェロンがヒト、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギまたはブタ由来の細胞から分離される方法。

12. 請求の範囲第9項の改良において、投与を受ける哺乳動物がヒト、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギまたはブタである方法。

13. 請求の範囲第9項の方法において、異種動物由来の細胞から分離された前記インターフェロンがウシ由来の細胞であり、投与を受ける哺乳動物がヒトである方法。

14. 請求の範囲第13項の方法において、前記インターフェロンが雌雄芽細胞インターフェロンである方法。

15. 請求の範囲第13項の改良方法にして、高めるべき免疫応答が良性乳頭病態である方法。

16. 請求の範囲第13項の改良方法にして、高めるべき免疫応答が悪性黒色腫病態である方法。

17. 請求の範囲第9項の改良にして、異種動物由来細胞から分離された前記インターフェロンがウシ由来細胞から分離され、投与を受ける動物がネコであり高められるべき応答がネコ白血病細胞である方法。

I. Gresser 編集, Vol. 1, pp. 1-28, Academic Press, London (1979)に記載されている「インターフェロンは何故今日臨床的に使用されないか」; Stewart, 「インターフェロン系」 Springer-Verlag, N.Y., N.Y. (1979); Dunnick, et al., 「外因性インターフェロンの臨床使用経験」, J. Infect. Diseases, 139, No. 1, pp. 109-123 (1979).

インターフェロンに関する技術、特性、使用法について得られている全ての知識の一助となつてゐる研究は起原が同じでないため、インターフェロンの類別化といつた点においては全く同一性がない。また、インターフェロンが臨床効果を発揮する際の作用様式に関してはかなりの数の、時々矛盾した、理論がある。以下の概要は、本発明を理解するうえに必要な予備知識を比較的公正に分析したつもりである。

A. インターフェロンの起源、命名並びに生理学的特徴

最初鳥類の細胞(ニワトリ尿膜細胞)から分離されたが、インターフェロンの産生は、哺乳類、両生類、爬虫類等を含むあらゆる種類の脊椎動物の細胞において観察されている。脊椎動物の細胞によるインターフェロン産生はめったに自発的におこることはないが、ウイルス、核酸(ウイルス由来核酸並びに合成ポリヌクレオチドを含む)、リボ多糖類並びに種々の抗原やマイトイジエンを含む様々な物質で細胞を処理(インピボまたはインピトロ)することにより容易に「誘起」

異種インターフェロン分離物の生物学的活性成分の投与

背景

本発明はインターフェロンの治療的使用全般に関するものであり、特に異種哺乳動物由来の細胞から得たインターフェロン糖蛋白分離物による、ヒトを含む哺乳動物の治療に関するものである。

「インターフェロン」とは一般には脊椎動物にみられる一群の糖蛋白を包含する言葉であり、抗ウイルス作用、抗細胞増殖作用並びに免疫調節作用を含む広範な生物学的活性スペクトルを、その物質を産出する動物種において示すことが知られている。

Isaacs および Lindeman [Proc. Roy. Soc. London (Ser. B), Vol. 147, pp. 258~ (1957) 並びに U.S. Patent No. 3,699,222] により初めてインターフェロンについて記述されて以来、この物質は世界的規模で集中的に研究されている。インターフェロンは、その合成、分子特性、臨床応用、並びにその抗腫瘍作用、抗ウイルス作用及び免疫系に対する作用についての作用機能に関して数多く報告されている。一般的には次の論説並びに論説集を参照のこと: De Maeyer, et al., Comparative Virology, Vol. 15, pp. 205-284, Plenum Press, N.Y., N.Y. (1979) の第5章に記載されている「インターフェロン」; Cantrell, Interferon 1979.

させることが出来る。

インターフェロンは、一般的には、それを産生する動物細胞の種類(例えば、ヒト、ネズミ、ウシ等)との関係、並びに関連細胞の種類(例えば白血球、リンパ芽球、破壊芽細胞)及び、時折、インターフェロン産生を引き起こす誘起物質の種類(例えばウイルス、免疫)との関係によつて命名されている。最近、インターフェロンはある研究者によつてその誘起様式に従つて漠然とタイプIあるいはタイプIIに分類されている。前者に分類されたものには、ウイルスや核酸によつて誘起されたインターフェロンがあり、後者に分類されたものには抗原やマイトイジエンによる誘起によりリンホカインとして産生された物質がある。いろんな型のインターフェロンは、大きさ、抗原性、糖付加の程度並びに耐安定性によつて区別し得る。

インターフェロン糖蛋白の正確な分子構造の決定は、現在の技術能力では無理である。インターフェロンがトリプシンによる不活性化のため蛋白性物質であると特徴付けられてからしばらくの間は、その構造や独特の性質を見い出そうとする試みは、单一細胞型から誘起した標品並びに单一の特異的誘起剤を用いた標品においてさえ、その高度の特異性並びに明らかな品質性のため失敗に終つてゐる。1例を挙げれば、Thang, et al. (P.N.A.S., Vol. 76, No. 8, pp. 3717-3721 (1979)

これは、白血球と Sendai ウイルスのチャレンジにより產生させたヒト白血球インターフエロンはアガロース-ポリ(ヌクレオチド)親和性クロマトグラフ法により、少なくとも「2種類の亜種」に分離出来、その2者は順次、程度の違う抗ウイルス作用を示す、と報告している。

ヒトおよびネズミ由来のインターフエロンは、この知識、例えばヒト白血球並びにリンパ芽球球インターフエロンの分子量が 13,000 から 25,000 ダルトンの間にあるということにもかかわらず、抗ウイルス活性により国際単位（「IU」）で定量化されている。

B. インターフエロンの生物学的活性

一番初めには、インターフエロンはもっぱら抗ウイルス剤として使用され、現在まで最も臨床的に有効な適応はウイルス疾患あるいはウイルス関連疾患の治療である。しかし、外因性インターフエロンが時々個々の転移性疾患を退行あるいは軽減させ得たということが明らかとなつた。1978年末までの抗ウイルス並びに抗細胞増殖性治療剤としてのインターフエロンの臨床使用の概要是、前に示した Dunnick, et al. の報告に示されている。

本研究で臨床用に選択したものはヒト白血球インターフエロンであり、大量のヒト軟脛白血球の収集および精製、ウイルスによる誘起並びに培養培地からの分

えは、トリプシン、ペプシン、キモトリプシン、カルボキシペプチダーゼ A および B 並びに胰凝乳蛋白酶中の蛋白分解加水分解酵素（例えば、アミノペプチダーゼ）により分解作用を受けた後も、生物学的活性が残存し得るとはとても思えない。経口投与によつては効力がないとのこの考えは、当業界において広く理解されていること、即ち消化環境はあらゆる蛋白性物質（蛋白分解酵素それ自体は蛋白である）に対して不利な条件とは言い難いが、蛋白は一般には胃腸管膜を通して輸送されることはないということにより大部分支持されている。従つて、インターフエロン糖蛋白は消化環境に耐え得るが、消化管組織による吸收により吸収系に出現するとは思えない。

巨大分子の蛋白性物質がそのまま吸収されることに関する例外的な「法則」はほとんどない。例えば、 Wiseman, 「腸管吸収」, pp. 65-67, Academic Press, N. Y., N. Y. (1964); Backman, et al., Anat. Res., Vol. 155, 603-622 (1966); Walker, et al., Gastroenterology, Vol. 67, 531-550 (1974); Warshaw, et al., Gastroenterology, Vol. 66, pp. 987-992 (1974); Freeman, et al., Ann. Rev. Med., Vol. 29, pp. 99-116 (1978); U. S. Patent No. 3,004,893; U. S. Patent No. 4,182,776 を参照のこと。一般に、最も重大な例外は、腸管上皮細胞膜が成熟する前の新生児動物の消化管組織により巨大分子

確を含む操作により「大量生産」した。

ヒト由来のインターフエロンが必要なことは、もちろん、インターフエロンが「極特異的」であるということ、即ち、起源細胞と同種の種においてしかインビオで生物学的に活性でないとの前年の結論によるものである。

インターフエロンは非経口的に、即ち筋肉内並びに皮内に投与される。また、外用的に使用して成功した例が幾つか報告されている。静脈内にはめつたに投与されることはない。粗製物やかなり精製された分離物においても「不純物」による重大な副作用が発現するからである。ちなみに、 $1 \sim 5 \times 10^6$ IU のインターフエロンを投与した場合、実際に臨床研究に使用されるインターフエロン分離物はインターフエロン糖蛋白を約 0.1 % 未満しか含有しておらず、その標品の残りは細胞殻、ウイルス断片といった無関係な物質である。今日まで、インターフエロンの経口投与により治療的に成功したとの報告は見あたらない。このことは、この糖蛋白は、例えば治療対象となる哺乳動物において見られるような消化環境への曝露に耐え得ないとの広く支持されている意見と矛盾するものではない。その糖蛋白は、その分子がカルボヒドライゼ（例えば、唾液中のアミラーゼ）あるいは単なるエスターーゼ、あるいは胃腸管分泌物中の蛋白分解加水分解酵素（例

が吸収されることである。事実、当業界においてインターフエロンが経口投与により有効であつたことが新生児マウスを用いた研究において唯一知られている [Schafer, et al., Science, Vol. 176, pp. 1326-7 (1972)]。

抗ウイルス並びに抗腫瘍療法に用いられるほか、インターフエロンはむしろ最近免疫調節作用、即ち免疫賦活並びに免疫抑制的性質を有することがわかつている。例えば、 Sonnenfeld, et al., 「免疫におけるインターフエロンの調節的役割」, Annals. N. Y. Acad. Sci., Vol. 322, pp. 845-855 (1979) を参照のこと。インターフエロンの免疫学的作用の評価を目的としたヒトでの臨床的研究あるいは in vivo での動物実験は報告されていないが、インターフエロンの抗腫瘍作用は少なくとも一部には免疫刺激あるいは所謂「natural killer 細胞」、マクロファージ並びに T-リシンバ球の活性化が関係していることが示されている。例えば、 Kershner, 「癌化学療法の新しい方向」, A. S. M. News, Vol. 46, No. 3, pp. 102-103 (1980) を参照のこと。

最終的に言えることは、外因性インターフエロンの「新しい」生物学的活性は現在も首尾一貫して探究されているということである。 Cantell, et al., [New Eng. Jour. Med., Vol. 302, No. 18, pp. 1082 (1980)] はインターフエロンが高密度リボ蛋白水準並びに総コレステ

ロール値を一過性に低下させることを報告し、インターフェロンがヒトにおいて心血管疾患に影響を及ぼす可能性のあることを示唆している。

現在、インターフェロンが臨床的に広く使用されていないのには多くの要因があるが、主には極めて臨床的に有効な物質、即ちヒト白血球インターフェロンの供給が不足しているからである。最大のインターフェロン生産高をほこる国フィンランドでは、1,000例の疱瘡角膜炎あるいは200例の慢性膿瘍疾患を治療するのに十分な量が毎年製造されていると見積られている。

臨床に供するヒト白血球インターフェロンが不足しているため、多くの研究者は、非ヒト由来インターフェロンを化学的に修饰してもつと容易にヒトに使用できる方法が見つかるかも知れないとの期待をもつて、種特異性現象をより徹底的に再検討している。一般的に言つて、これら研究者の第一人者として、W.A.Carterが居る。〔例えば、「ミニレビューア、緒付加：膜内分子異質性並びに哺乳動物由来インターフェロンの異種活性」、Life Sciences, Vol. 25, pp. 717-28, Pergamon Press (1979); 「白血球由来インターフェロンの炭水化物修飾による“種族壁”の迂回」、Cancer Research, Vol. 39, pp. 3790-3795 (1979); Carter, et al., Molecular Pharmacology, Vol. 15, pp. 625-690 (1979)〕。Carterは、

10

本発明によれば、ヒトを含む哺乳動物は、異種哺乳動物由来の細胞から分離したインターフェロン糖蛋白が投与され、治療的に有効であった。もつと明確に言うならば、今まで同種インターフェロン分離物を非経口投与した場合にしか通常は得られない抗ウイルス、抗細胞増殖および/または免疫調節作用は、もつと簡単に利用出来る異種哺乳動物由来のインターフェロン糖蛋白分離物の投与により得ることが出来るということである。異種インターフェロン標品はまず消化環境にさらされ、それからそこで非種特異性の生物学的活性を有する画分は、その生物学的活性画分と通常結合している活性と無関係なポリペプチドおよび/または炭水化物から十分に遊離する。その活性成分はおそらく消化管組織を通して、投与された動物の循環系に移行する。

本発明の最も盛ましい実施対応においては、異種インターフェロンは被処置哺乳動物の栄養管に投与されており、そこで消化管中の分解物質がその分離物に作用を及ぼしている。そのような消化環境内においては、インターフェロンの生物学的活性画分の活性に本質的に必要でない炭水化物および/またはポリペプチド物質(しかし通常分離の際はそこで結合している)は分解し、その際生物学的活性画分の不活性化は認められない。この様な活性画分が、その後消化管組織を経て吸収され、被処置動物の循環系に入り込む。あるいは、異種インターフェ

特表昭57-501236

ウイルス感染から異種細胞を保護するインターフェロンのin vitro活性に関して、当該技術が教えるところを徹底的に再検討して構成的モデルを提示し、その中でインターフェロン糖蛋白が複数系統を超えるか超え得ないかはその炭水化物部分にあり、鎖を超えてその生物学的活性はポリペプチド部分の機能であることを示している。Braude, et al., 「ヒト白血球インターフェロンの同種および異種抗ウイルス作用の蛋白分解酵素による不活性化並びに分離」、Biochem. Biophys. Res. Comm., Vol. 89, No. 2, pp. 612-619 (1979)、および前出のThang, et al., の報告を参照のこと。しかしながら、現在までのところ、同種インターフェロンの投与により通常認められる抗ウイルス、抗細胞増殖および免疫調節作用を異種インターフェロンがインピボで示したという成功例は報告されていない。

要するに、インターフェロン糖蛋白は、現在のところ当業界においては、極めて大きな臨床上の可能性を秘めているものとして認識されている。インターフェロンの生物学的活性成分や正確な作用機序は、いままでのところでは完全にされていない。種特異性を有すればその治療上の使用範囲は極めて制限され、また同時にインターフェロンの臨床適応も極めて制限されたものである。

要 約

11

ロン分離物を被処置哺乳動物の消化環境を十分に再現する条件下でインピトロ処置し、その後その哺乳動物に経口的に、あるいは、適当な分離操作をした後非経口的に投与する。

本発明で言う処置可能な哺乳動物並びにインターフェロン産生腺細胞として適切な哺乳動物とは、ヒト、ネコ、ウマ、ウサギおよびアラである。本発明において用いられるインターフェロンの型は、被毛芽細胞インターフェロン並びに免疫型インターフェロンである。現在の段階で本発明の盛ましい実施方法は、例えばおそらくウイルス性の悪性黒色腫および良性乳頭腫を含む腫瘍性および/またはウイルス性疾患に罹患しているヒト患者にウシの被毛芽細胞インターフェロンおよび/または免疫型インターフェロンを経口投与している。

本発明の外観や利点は以下の実施例を含む詳細な記述を考慮すれば、もつと明らかになるであろう。

詳細な説明

本発明において、「インターフェロン」並びに「インターフェロン糖蛋白」は同義に用いており、通常当該技術分野において用いられている意味であり、U.S. Patent No. 3,699,222に用いられている意味に限定していない。

インターフェロンについて言える「異種哺乳動物由来の細胞から分離した」との表現の仕方は、インターフェロンの哺乳動物細胞成長培地並びにインピボの哺乳動物細胞浸

出物あるいは分泌物からばかりでなく、その他の適切な細胞原からの由来をも示している。この様に、この表現は哺乳動物のDNAに影響を及ぼす遺伝形質転換の対象である非哺乳動物細胞の成長支持培地からのインビトロ分離物として得られる様なインターフエロンを示すことを意味している。「分離物」は、細胞成長培地、細胞浸出物並びに細胞分泌物中に存在するインターフエロンを精製した標品を意味しており、特に正確なインターフエロン濃度を限定しているものではない。

「消化環境」は被処理哺乳動物の消化管内に一般に存在する条件を十分に再現する条件を意味しており、例えばpHや温度条件、並びに加水分解酵素、加糖酸分解酵素、脱化還元酵素、転移酵素、脱カルボキシル化酵素、水和酵素あるいは異性化酵素が1つ以上存在することである。

本発明において、「栄養管」および「消化管」は本質的に同義に用いており、哺乳動物のその解剖学的部分、例えばヒトにおける口、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸並びに大腸を意味しており、そこで消化過程が営まれる。「非経口投与」は消化器中に挿入する以外の方法で哺乳動物に投与することを包括して意味している。「循環系」は哺乳動物の血液および/またはリンパ系を包括して意味している。

以下の実施例は本発明を例示するものであり、ここに

は、ウシ乳頭瘤動物由来細胞から得たインターフエロン糖蛋白分離物が被処理動物の栄養管への投与により循環系にあらわれることを示しており、そのためこの分離物は被処理動物の消化環境にさらされ、それから栄養管壁組織を経て生物学的活性画分が吸収されることを示している。

実施例 1

ウシの被処理細胞インターフエロンは次の様に精製した：

一次ウシ胎仔腎臓（BFK）またはウシ筋肉（BT）の細胞は、全面成長がみられるまで培養した。ブルータンクウイルスの原液（国際セロタイプ10）は新生児ハムスターの腎臓（BHK）細胞あるいはVERO細胞で調製し、それは $10^6 \sim 10^7$ PFU/mlの力値を示した。BFKあるいはBT細胞をブルータンクウイルスで感染を試み（感染の多密度は1以上が最適）、上清液は細胞変性効果（CPE）が全細胞シートにおこった時、即ち約24時間、採取した。この上清液はKCl-HCl緩衝溶液（pH 2.0）中で24時間、さらにリン酸緩衝生理食塩液（pH 7.4）中で24時間透析し、100,000××で60分間遠心分離した。インターフエロン活性（1Uに対して「単位」として表わした）は、ブラーク減少法に従い、BFK細胞に対する攻撃ウイルスとして水疱性口内炎ウイルス（VSV）を用いて検定した〔RosenquistおよびLoan、「バラインフルエ

ンザー3ウイルスのSF-4株によるインターフエロン産生〕、Am. J. Vet. Res., 28, pp. 619-628 (1967)〕。

実施例 2

ウシの鼻分泌物インターフエロンは次の様に調製した。子牛に感染性ウシ鼻気管炎（IBR）ウイルスのワクチンア株を体内に接觸し、鼻分泌物をウイルス接種後2～8日の間タンポンによって集めた。〔McKercher, et al., 「家畜から未希釈鼻分泌物を簡単に得る方法〕、Am. J. Vet. Res., 34, pp. 887-888 (1973)〕；Cummins, et al., 「感染性ウシ鼻気管炎ウイルスにより誘起された鼻分泌物インターフエロンの子牛の鼻ウイルス感染に対する保護効果〕、Am. J. Vet. Res., 41, pp. 161-165 (1980)；Todd et al., Infect. Immun., 5, pp. 699-706 (1972)〕。鼻分泌物は、実施例1に記述されている様に、透析並びに遠心分離を行なつた。

実施例 3

本実施例は、経口投与による異種インターフエロンの、おそらくウイルス性と思われるヒト患者の良性乳頭腫の治療における臨床的有效性を示すものである。

A. 直径3ミリメートルの、約10年間存在していた疣を有する男性患者1名に、実施例2に従つて調製したウシ・インターフエロン80,000単位を経口投与した。1回投与量は約10mlの組織培養培地に含まれていた。疣は投与3週間以内に消散し、以後再発しなかつた。

た。

B. 数年間、足の裏に2つの疣と黄色症を訴えている女性患者1名に、実施例1のウシ・インターフエロンを最初合計10,000単位、9等分して1日2回投与のスケジュールで、経口投与した。約3週間後、足裏の疣はかなり縮少した。最初の投与から約8週後、実施例2のインターフエロンの約2,500単位を4等分して、1日2回経口投与した。1週間以内に疣は血管反応を示し、赤くなつた。治療開始後約12週に、実施例2のインターフエロン5,250単位を1回経口投与し、1週間後実施例のインターフエロン21,000単位を10等分して1日2回経口投与した。その後8週間以内に足裏の疣は圧迫すると幾分痛みがあり、乾燥状態を示し、更にその大きさも小さくなつた。これ以上インターフエロンは投与しなかつたので、疣の改善もそれ以上認められなかつた。

黄色症は、2年間変化がみられなかつたが、最初のインターフエロン投与後1週以内に平たくまた大きさも小さくなつた。黄色症は再発したが、一部は2回目のインターフエロン投与により再度減退した。黄色症は再発し、3回目の投与を行なつても本質的には未変化のままであつた。

C. 足裏に1つの疣をもつ男性患者1名に実施例2のインターフエロン8,600単位を一回経口投与させた。

8週以内に、疣への血液供給が増加し、大きさも約半分になつたように思えた。これ以上治療は行なわず、疣の改善もそれ以上認められなかつた。

実施例 4

本実施例は、悪性黒色腫セト患者の治療に経口投与した異種インターフェロンの臨床的有効性に関するものである。

A. 最初の女性患者 1 名は 2 年間脚に悪性黒色腫を患つていた。これまでの治療としては外科手術があり（診断後約 8 カ月時）、鼠径リンパ節への転移が明らかとなつた。外科手術後 1 年間行なつた化学療法は無効であり、またインターフェロン療法前 5 カ月に開始した Laetrile 治療も無効であつた。インターフェロン療法の開始時、約 40 の腫瘍が脚にみられた。Laetrile 療法を続行すると共に、患者に実施例 2 のウシインターフェロンを総量 110,000 単位、以下の投与計画に従い経口投与した。

第 1 週	6,600 単位
第 2 週	27,000 単位
第 3 週	36,600 単位
第 4 週	39,300 単位

治療開始後 4 カ月以内に、1 つを除き全部の腫瘍が消失し、唯一残つた腫瘍も治療開始後 8 カ月までに完全に縮退した。治療開始後 22 カ月現在、腫瘍の再発

かなりひいた。治療中に新しい腫瘍の出現はみられず、最も大きな腫瘍は血管性変化を来たしている様に思えた。患者は、インターフェロン治療中は完全に覚解しているが、インターフェロン投与が完了すると再発する「灼熱」感を脚に訴えている。

実施例 5

本実施例は、ウシインターフェロンの末期転移性乳癌ヒト患者への経口投与に関するものである。実施例 1 のインターフェロンの総量 8,400 単位を、21 等分して 1 日 2 回投与した。本患者は胸および骨に転移を来たし、治療開始後 2 週で死亡した。

実施例 6

本実施例は、ネコ白血病の治療に経口投与した異種インターフェロンの臨床的有効性に関するものである。慢性口腔潰瘍、再生不良性貧血、拡大リンパ節、リンパ球増加の臨床症状、およびネコ白血病ウイルス試験 (Pitman-Moore の白血病検定法) 悪性を示す子ネコに、ウシ成綿芽細胞インターフェロン (実施例 1) 1.7×10^6 単位を経口投与した。口腔潰瘍は治療し、貧血は回復し、リンパ節は正常となり、血中のネコ白血病ウイルス抗原の量は減少した (測定は血液の連続希釈による白血病検定法により行なつた)。しかし、リンパ球増加は続いたままであつた。

貧血、抑うつ、嘔吐および体重減少の臨床症状を 6 週

もインターフェロン療法による副作用の幾何も認められなかつた。

B. 2 番目の女性患者 1 名は 2 年間脚に悪性黒色腫を患い、2 度の外科処置を含む治療処置を受けていた。下、脚部切断手術は拒絶された。Laetrile 治療を開始したが、腫瘍の数や大きさが増加するのを防げ得なかつた。インターフェロン療法を以下の経口投与計画に従つて開始した。

週	使用したインターフェロンの種類	投与回数	総用量
1	実施例 1	21 (BID)	8,400 単位
3	実施例 1	21 (BID)	5,900 単位
5	実施例 2	15 (BID)	3,000 単位
7	実施例 1	15 (BID)	3,000 単位
11	実施例 1	15 (BID)	15,400 単位
13	実施例 1	19 (BID)	11,900 単位
16	実施例 2	9 (BID)	25,400 単位
19	実施例 2	17 (BID)	40,000 単位
22	実施例 2	16 (BID)	320,000 単位

ほぼ 113,000 単位が第 22 週の間に経口投与され、総投与量は 433,000 単位であった。治療開始 1 週以内に腫瘍は著しく乾燥し、ほとんど包帯を変換する必要がなかつた。滲出液や渗出液はほとんどなくなつた。次の諸週にわたつて大きな腫瘍は縮小して平たくなり、小さめの腫瘍もさらに小さくなつた。脚部痛は

間示している別のネコは、ネコ白血病ウイルス陽性 (白血病検定法) であることがわかつた。同腹仔 1 四が 2 カ月前にネコ白血病で死んでいた。ウシインターフェロン (実施例 1) 1×10^6 単位で経口投与すると、このネコは臨床的には正常に復したが、体重増加はまだ先の体重減少を償うに至つていない。血中のネコ白血病ウイルス抗原の量は 8 週間内には減少しなかつた。

白血球增加、貧血、極度の抑うつを示し、またネコ白血病ウイルス (白血病検定法) に陽性な第 3 四目のネコは、5 日間、総用量 5×10^6 単位の実施例 1 のウシインターフェロンで治療した。ブレドニゾロンも投与した。治療 10 日以内に、ネコは臨床的に正常となり、白血球数は正常に復し、ヘマトクリットは 1.2 から 1.8 改善された。

実施例 7

ハムスター 3 四、モルモット 4 四およびマウス 8 四に実施例 1 のウシインターフェロンをいろんな量、経口投与した。処置期間中発病を来さず、体重減少もなく、インターフェロンに帰因する悪性疾患は、1 週間の治療の後も、組織病理学的に認められなかつた。インターフェロンの総投与量は最大 400,000 単位/kg 体重であつた。

前述の実施例はウシインターフェロンの使用を述べており、またウシインターフェロンは入手し易いため比較

好当り約10ないし1,000単位で効果が得られるものと思われる。

本発明を別の観点から見れば、特異的な異種インターフエロン分離物を消化条件下でうまく前処理し、被処理動物の循環系に投与し得る。そうすることは、例えばペプシンの強い酸性溶液および/または消化過程に働く種々の酵素物質の溶液または懸濁液から成る適当な消化場所において、インピトロでその分離物を「予め消化」させることも意味している。仮にその消化環境が計画した被処理動物のそれを十分に再現しているならば、試薬、作用物質並びに反応生成物の全てが一緒に被処理動物の栄養管に投与され、この分離物の生物活性成分は循環系へ移行するであろう。あるいは、活性画分を含む「消化された」分離物を再生し、即ち消化場所からより小さな分子量成分として分離（例えば、透析、遠心分離およびクロマトグラフにより）、経口あるいは非経口投与する。どちらの場合においても、活性成分は受体動物の循環系中に適当な早さで取り込まれ、通常「異質の」、分解ポリペプチドの投与に伴なつて起こる副作用発現の危険はある意味で本質的に除外されている。

以上の記載並びに実施例を参照すれば、当業者は本発明の範囲を逸脱することなく、その実施方法につき各種の改変を容易になし得るであろう。

国際調査報告書

International Application No PCT/US81/01103

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. A61K 42/02, 37/00 US Cl. 424/85, 177		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched *		
Classification System I Classification Symbols		
US	424/85, 177; 260/112R; 435/68, 811	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such documents are indicated in the fields searched *		
Chemical Abstracts -- Interferon, Volumes 66 to 94		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT †		
Category ‡	Citation of Document, * with indication, where appropriate, of the relevant passages †	Referred to Claim No. 16
X, P	US, A, 4,273,703, Published 16 June 1981, Osther et al.	1-17
X	N, Pharmacology and Therapeutics, Volume 8, No. 2, issued 1980 (Great Britain), Carter and Horoszewicz, "Production, Purification And Clinical Application of Human Fibroblast Interferon", See pages 367-374.	1-17
X	N, Pharmacology and Therapeutics, Volume 2, No. 4, issued 1978 (Great Britain), Pollard and Merigan, "Experience With Clinical Applications Of Interferon And Interferon Inducers", See pages 783-811.	1-17
A, P	N, Journal Of American Medical Association, Volume 245, No. 2, issued 1981 (U.S.), Johnson, "Interferon: Cloudy but intriguing future".	1-17
* Special categories of cited documents §		
*A document defining the general state of the art		
*B document disclosed or published on or after the International filing date but not later than one year before the priority date claimed		
*C later document published on or after the International filing date or priority date and not in conflict with the application, but which does not affect the principle or theory underlying the invention		
*D document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
*E document of particular relevance		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search *	Date of mailing of this International Search Report *	
30 October 1981	10 NOV 1981	
International Searching Authority *	Signature of Authorized Officer *	
ISA/US	Shelia Hazel	